

C.A

P.D. 1985  
P 187-189 (3)

EUR. J. MED. CHEM. — CHIM. THER., 1985-20, N° 2, pp. 187-189

XP002949916

# Activités contre les mollusques *Biomphalaria glabrata* de carboxanilido-2 hydroxy-3 benzo[b]thiophènes

Philippe GAYRAL (1), Jean-Pierre BUISSON (2) et René ROYER (2) (\*)

(1) Laboratoire de Parasitologie, U.E.R. de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, 92290 Châtenay-Malabry

(2) Service de Chimie de l'Institut Curie, E.R. n° 213 du C.N.R.S., 26, rue d'Ulm, F-75231 Paris Cedex 05

(Manuscrit reçu le 1<sup>er</sup> octobre 1984, accepté le 4 décembre 1984)

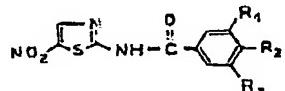
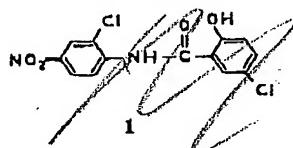
**Résumé.** — Les anilides dihalogénés ou halogénés et nitrés sur le cycle benzénique de l'acide hydroxy-3 benzo[b]thiophène carboxylique-2 ont une activité molluscicide proche de celle du Niclosamide.

**Abstract.** — The title compounds are shown to be nearly as active against molluscs as Niclosamide when they are either dihalogenated or mono-halogenated and mononitrated on the benzene ring.

**Zusammenfassung.** — Die am Benzolring dihalogenierten oder halogenierten und nitrierten Anilide der 3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure sind als Molluskizid fast so wirksam wie Niclosamid.

**Mots clés :** Carboxanilido-2 hydroxy-3 benzo[b]thiophène — *Biomphalaria glabrata* — Molluscicides.

La lutte contre les schistosomes doit être assurée en partie par la destruction systématique des hôtes intermédiaires des parasites (1, 2). Or, des résistances risquent de limiter de plus en plus l'efficacité du Bayluscide (DCI : Niclosamide) 1 qui est le seul molluscicide utilisé pour cela, jusqu'à présent. C'est pourquoi nous avons préconisé l'emploi d'analogues hétérocycliques de ce composé, les benzamido-2 nitro-5 thiiazoles (3, 4) dont certains dérivés mono- ou polyhalogénés sur le cycle aromatique (notamment 2a et 2b), très actifs (4), sont actuellement à l'étude sur le terrain (5).



2a : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Cl ; R<sub>3</sub> = H

2b : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Cl ; R<sub>3</sub> = H

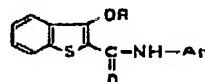
On peut craindre cependant que de tels produits nitrés soient plus ou moins toxiques et il nous a donc semblé utile de transposer le pharmacophore benzamidique sur d'autres vecteurs (6) qu'un hétérocycle nitré.

Nous indiquons ici ce qu'il en est de la série des carboxanilido-2 hydroxy-3 benzo[b]thiophènes 3 dont certains représentants ont déjà été signalés comme antifongiques et parasiticides (7).

Ces composés 3 ont été préparés, avec un rendement moyen de l'ordre de 50 %, par condensation d'acide thiosalicylique et de chloracétanilides diversément substitués, dans le diméthylformamide, en présence d'acétate de sodium.

Afin de préciser l'effet spécifique du groupe amidique dans l'activité, nous avons étudié parallèlement quelques aroyl-2 hydroxy-3 benzo[b]thiophènes 4 qui comportent le même reste arylique que les anilides correspondants. Ils ont été obtenus en traitant l'acide thiosalicylique par des bromacétophénones, dans les mêmes conditions que pour avoir les composés 3.

L'activité molluscicide élevée de certains (acétoxy-2 benzamido)-2 nitro-5 thiiazoles que nous avons relevée précédemment (3) nous a incité, enfin, à étendre la comparaison à certains dérivés acétoxylés 5 et 6 des composés 3 et 4 précédents.



3 ..... R = H ..... 4

5 ..... R = COCH<sub>3</sub> ..... 6

Tous les composés considérés ont été essayés, selon la technique que nous avons précédemment décrite (8, 9), contre des mollusques *Biomphalaria glabrata* jeunes.

Les résultats exposés sur le tableau appellent les commentaires suivants :

- Presque tous les amides hydroxylés 3 sont actifs contre les mollusques et certains (3j, 3n, 3o, 3p, 3s et 3r) le sont presque autant que le Niclosamide 1. Mis à part le dérivé méthoxylé et nitré 3j, il s'agit exclusivement de dérivés dihalogénés (3n et 3o) ou monohalogénés et mononitrés (3p, 3s et 3r) sur le cycle benzénique, comme dans le cas du Niclosamide lui-même ou des benzamido-2 nitro-5 thiiazoles (3, 4).

(\*) Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

Nous avons vérifié que les composés les plus actifs contre les mollusques juvéniles l'étaient également contre les adultes, à la dose de 1 mg/l. Ils ne le sont plus à la dose de 0,1 mg/l, à laquelle le Niclosamide reste encore très efficace.

2. Sous réserve d'être étendue à un plus grand nombre d'exemples, la comparaison entre les amides 3 et les cétones 4 semble bien indiquer que l'activité molluscicide est déterminée par le motif benzamidique.

3. Le remplacement de l'hydroxyle par un acétoxyde ne paraît pas avoir d'effet notable sur l'activité.

Il a été cherché systématiquement, par ailleurs (\*), à titre indicatif, si les divers composés expérimentés ici contre les mollusques étaient également doués de propriétés protozoocides, *in vitro*, contre *Trichomonas vaginalis* et *Entamoeba histolytica* ou antihelminthiques, *in vivo*, contre deux parasites de la souris, *Syphacia obvelata* et *Hymenolepis nana*, variété *fraterna*. Il n'en est rien, sauf dans le seul cas du benzoyl-2 hydroxy-3 benzo[b]thiophèn 4 qui a un certain effet antihelminthique (à la dose quotidienne de 200 mg/kg *per os* pendant 4 jours, 5 souris sur 10 ont été déparasitées de *Syphacia obvelata* et, en une seule prise de 200 mg/kg *per os*, 9 souris sur 12 l'ont été d'*Hymenolepis nana*). Il convient de noter qu'aucun des composés étudiés ne s'est révélé toxique lors de ces essais sur l'animal.

En conclusion, il ressort du présent travail qu'un groupe benzamide convenablement substitué est susceptible de conférer des propriétés molluscicides à un support hétérocyclique non nitré. Si, en l'occurrence, les carboxanilido-2 hydroxy-3 benzo[b]thiophènes sélectionnés ici restent relativement moins actifs que le Niclosamide et que certains benzamido-2 nitro-5 thiazoles (3), ils n'en méritent pas moins d'être retenus, au moins à titre d'exemples, comme molluscicides spécifiques, dépourvus d'autres propriétés antiparasitaires et de toxicité.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les chloracétanilides ont été préparés en chauffant à l'ébullition, pendant environ 3 heures, 0,1 mole de l'amine voulue et 0,1 mole de chlorure de chloracétyle en solution dans le toluène.

Après refroidissement, le chloracétanilde précipite. Il est recristallisé dans le toluène.

N'étaient pas décrits dans la littérature :

- le chloro-2 nitro-5α-chloracétanilde, F = 132° C, Rdt = 91 %,
- le chloro-4 nitro-3α-chloracétanilde, F = 91° C, Rdt = 92 %,
- le bromo-2 nitro-4α-chloracétanilde, F = 109° C, Rdt = 70 %,
- le tétrachloro-2,3,4,5α-chloracétanilde, F = 128° C, Rdt = 66 %,
- le tétrachloro-2,3,5,6α-chloracétanilde, F = 189° C, Rdt = 61 %.

*Technique générale de synthèse des carboxanilido-2 et des benzoyl-2 hydroxy-3 benzo[b]thiophènes*

On place, sous agitation, 0,1 mole d'acide thiosalicylique et 0,1 mole de chloracétanilde ou d' $\omega$ -halogénacétophénone, en solution dans 120 ml de diméthylformamide. On ajoute 0,35 mole d'acétate de sodium sec, puis porte au reflux pendant 20 mn à 1 h, selon les cas.

Après avoir versé dans l'eau, on essore le précipité, le lave à l'eau, le séche, puis le recristallise dans l'éthanol ou le mélange éthanol-diméthylformamide.

Rendements : de 40 à 79 %.

(\*) Par le Pr. Raymond Cavier.

N°	Composé	F °C	Biomphalaria glabrata mort % à 0,1 mg/l	
			10	1
3 a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	249 (a)	100	0
3 b	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (2)	142	100	0
3 c	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (3)	228	100	30
3 d	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (4)	195	50	0
3 e	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(2)	166	100	0
3 f	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F(2)	206	100	0
3 g	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F(3)	232	100	0
3 h	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F(4)	250	100	0
3 i	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (4)	283	100	30
3 j	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> (2)NO <sub>2</sub> (4)	252	100	100 (*)
3 k	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2)OCH <sub>3</sub> (4)	228	0	0
3 l	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> (2)NO <sub>2</sub> (5)	235	100	0
3 m	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (2,3)	227	100	60
3 n	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (2,4)	224 (b)	100	90 (*)
3 o	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (2,5)	212	100	90 (*)
3 p	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (2)NO <sub>2</sub> (4)	260 (c)	100	90 (*)
3 q	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (2)NO <sub>2</sub> (5)	333	0	0
3 r	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2)Cl(4)	242	100	60
3 s	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (3)Cl(4)	258	100	90 (*)
3 t	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Br(2)NO <sub>2</sub> (4)	262	100	90 (*)
3 u	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2,4)	265	100	20
3 v	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> (2,4,5)	254	100	70 (*)
3 w	C <sub>6</sub> HCl <sub>4</sub> (2,3,4,5)	259	40	0
3 x	C <sub>6</sub> HCl <sub>4</sub> (2,3,5,6)	279	0	0
4 a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	116 (d)	0	0
4 b	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (3)	79	100	0
4 c	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (4)	112 (e)	50	0
4 d	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br(4)	157	0	0
4 e	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (3)	208 (f)	0	0
4 f	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (4)	232 (g)	0	0
4 g	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2,5)	98	0	0
4 h	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (2,4)	214	20	0
5 a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	197 (h)	100	0
5 b	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl(2)NO <sub>2</sub> (4)	232	100	50
6 a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	108 (i)	100	0
6 b	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (4)	104	100	0
6 c	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br(4)	124	70	0
Niclosamide			100	100
2 a et 2 b			100	100

(\*) 0 à 0,1 mg/l. (a) Litt. (10) : F = 231° C ; (11) : F = 235° C. (b) Litt. (7) : F = 221° C. (c) Litt. (7) : F = 256° C. (d) Litt. (12) : F = 115° C ; (13) : F = 116° C ; (14) : F = 117° C ; (15) : F = 118° C. (e) Litt. (16) : F = 112° C. (f) Litt. (14) : F = 203° C. (g) Litt. (17) : F = 228° C. (h) Litt. (10) : F = 180° C. (i) Litt. (15) : F = 105° C ; (13) : F = 106° C.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) F. S. Mc CULLOUGH, Organisation de la lutte contre la schistosomiasis dans la région africaine de l'O.M.S. Rapport non publié O.M.S., 1980 : WHO/SCHISTO/80-48, 13 pages.
- (2) F. S. Mc CULLOUGH, P. GAYRAL, J. DUNCAN et J. D. CHRISTIE, Molluscicides in Schistosomiasis control : a review of their status and future prospects, World Health Org. Bull., 1980, 58, (5), 681.
- (3) R. CAVIER, P. GAYRAL, J. GUILLAUMEL, J. M. CLAVEL, P. DEMERSEMAN et R. ROYER, Eur. J. Med. Chem., 1978, 13, 539.
- (4) G. MADULO-LEBLOND, P. GAYRAL, J. GUILLAUMEL, J. M. CLAVEL, P. DEMERSEMAN et R. ROYER, Eur. J. Med. Chem., 1981, 16, 267.
- (5) En Egypte, sous la direction du Pr. M. S. EL-GINDY, de la Faculté de Médecine d'Aïn Shams.
- (6) R. ROYER, *Lexicque de Chimie thérapeutique usuelle*, Actual. Chim. Thér., 4<sup>e</sup> série, Soc. Chim. Thér., Paris, 1976, p. 37.
- (7) E. R. BOCKSTAHLER, U.S. patent n° 3.413.308 du 26 novembre 1968 : *Chem. Abstr.*, 70, P 47286 h.
- (8) P. GAYRAL et R. CAVIER, Actualités et perspectives d'avenir des molluscicides, in *Actual. Chim. Thér.*, 5<sup>e</sup> série, Soc. Chim. Thér., Paris, 1977, p. 177.
- (9) P. GAYRAL, J. BOURDAIS, A. LORRE et D. ABENHAIM, Eur. J. Med. Chem., 1978, 13, 171.
- (10) R. G. BARTLETT et E. W. MC CLELLAND, J. Chem., Soc., 1934, 818.
- (11) E. W. MC CLELLAND, M. J. ROSE et D. W. STAMMERS, J. Chem. Soc., 1948, 81.
- (12) S. SMILES et B. GHOSH, J. Chem. Soc., 1915, 107, 1377.
- (13) L. R. HART et S. SMILES, J. Chem. Soc., 1924, 125, 876.
- (14) A. W. H. BARTON et E. W. MC CLELLAND, J. Chem. Soc., 1947, 1574.
- (15) V. M. RODIONOV, B. M. BOOSLOVSKII et Z. S. KAZAKOVA, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel Khim. Nauk*, 1948, 536.
- (16) H. AKTIEBOLAG, P. APOTEKARE NORDSTROMS FABRIKER, Brevet Hollandais n° 6.607.608 du 2 décembre 1966 ; C.A., 67, P, 43677 b.
- (17) S. B. AWAD et N. F. ABDUL-MALIK, Austr. J. Chem., 1975, 28, 601